

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/07713 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00** (74) Anwalt: **BAURIEGEL, Lutz**, Solvay Pharmaceuticals GMBH, Patentabteilung, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/08260**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juli 2001 (18.07.2001) (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
100 36 645.7 26. Juli 2000 (26.07.2000) DE (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 101 23 447.3 14. Mai 2001 (14.05.2001) DE
- (71) Anmelder: **SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH** [DE/DE]; Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover (DE).
- (72) Erfinder: **CAUTREELS, Werner**; Middenstraat 21, A, NL-1381 XA Weesp (NL). **STEINBORN, Claus, Rudolf**; Im Busche 2, 30926 Seelze (DE). **KRAUSE, Heinz, Günter**; Ostlandring 29C, 31303 Burgdorf (DE). **CARAS, Steven, David**; 2682 Bonaire Terrace, Marietta, GA 30066 (US). **BIESHEUVEL, Egbertus, Hendrikus, Evert**; Sinnigveldersstraat 255, NL-1382 WE Weesp (NL). **PLEKKENPOL, Albertus, Hermannus, Dirk**; Fabritiuslaan 1, NL-1213 CS Hilversum (NL).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/07713 A2

(54) Title: **MEDICAMENTS CONTAINING CILANSETRON FOR TREATING NON-OBSTIPATED MALE IBS PATIENTS**

(54) Bezeichnung: **CILANSETRON ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG NICHT-OBSTIPATIVER MÄNNLICHER IBS-PATIENTEN**

(57) Abstract: The invention relates to the use of cilansetron for treating non-obstipated male IBS patients.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Cilansetron für die Behandlung von nicht-obstipativen männlichen IBS-Patienten.

F10

Cilansetron enthaltende Arzneimittel zur Behandlung
nicht-obstipativer männlicher IBS-Patienten

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue medizinische Verwendung von Cilansetron oder dessen Säureadditionssalzen.

Cilansetron ist ein 5HT₃-Rezeptor-Antagonist, welcher unter den Umfang des europäischen Patentes EP 0 297 651 B1 fällt und welcher den chemischen Namen (R)-(-)-4,5,6,8,9,10-Hexahydro-10-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-11H-pyrido[3,2,1-jk]-carbazol-11-on trägt.

Aus dem europäischen Patent EP 0 601 345 B1 ist bereits die Verwendung von unter anderem Cilansetron zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von mit erhöhter Schmerzempfindlichkeit und/oder anomal beschleunigter Stuhlpassage im Colonbereich verbundenen funktionellen Störungen der unteren Darmwege in größeren Säugetieren und Menschen bekannt. Zu den funktionellen Störungen, welche durch u. a. Cilansetron behandelbar sind, zählt beispielsweise auch das "Irritable Bowel Syndrome" (= IBS, Reizdarmsyndrom), insbesondere in Verbindung mit einer anomal beschleunigten Stuhlpassage durch das Colon.

In der internationalen Patentanmeldung, Veröffentlichungs-Nr. WO 99/17755, werden 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten beschrieben, welche sich besonders gut zur Behandlung von nicht-obstipativen (= Diarrhoe-prädominante IBS-Patientengruppe; im Gegensatz zu der Obstipations-prädominanten IBS-Patientengruppe) weiblichen IBS-Patienten eignen. Als Beispiel wird in der WO 99/17755 Alosetron genannt, welches in

klinischen Versuchen eine deutlich bessere Wirksamkeit an weiblichen IBS-Patienten zeigte, verglichen mit der Wirksamkeit an männlichen IBS-Patienten. An mit Alosetron behandelten männlichen Testpersonen wurde in diesen klinischen Versuchen keine aussagekräftige Verbesserung des Befindens gegenüber der Placebo-Gruppe festgestellt. In einer Ausführungsform des Anmeldungsgegenstandes der WO 99/17755 wird u. a. auch Cilansetron als unter den Umfang der Offenbarung fallend angegeben.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Cilansetron gleichermaßen zur Behandlung von nicht-obstipativen männlichen und weiblichen Patienten, welche am Reizdarmsyndrom (= IBS) leiden, geeignet ist.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Cilansetron oder dessen pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen und/oder Solvaten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe des Reizdarmsyndroms (= IBS) bei nicht-obstipativen männlichen Patienten.

IBS bezeichnet eine Gruppe von mit Schmerzen und/oder einem Gefühl des Unwohlseins im Unterleib sowie veränderten Darmaktivitäten einhergehenden Symptomen wie Diarrhoe, Obstipation (= Konstipation) oder wechselweise Diarrhoe und Obstipation. Da bislang noch keine eindeutig faßbaren physiologischen oder anderen organischen Befunde als Ursache für IBS angegeben werden können, stützt sich die ärztliche Diagnose dieser Krankheit üblicherweise auf das Fehlen oder Vorhandensein einer Reihe von Symptomen, welche allgemein als typisch für IBS angesehen werden und beispielsweise in den "Rome Criteria" (vgl. W. G. Thompson et al., Gastroent. Int. 2 (1989) 92 - 95; W. G. Thompson et al., Gut 45/II (1999) II 43 - II 47; W. G. Thompson, Lancet 341 (1993) 1569 - 1572) festgehalten sind.

Erfindungsgemäß kann Cilansetron vorzugsweise in Form des Cilansetron-Hydrochlorids eingesetzt werden. Üblicherweise wird das Cilansetron-Hydrochlorid-Monohydrat eingesetzt. Weitere pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze von Cilansetron sind aus der EP 0 297 651 B1 bekannt.

Klinische Untersuchungsdaten belegen die überraschende Eignung von Cilansetron zur Behandlung von nicht-obstipativen IBS-Patienten von gleichermaßen männlichem wie weiblichem Geschlecht:

In einer 12-wöchigen Placebo-kontrollierten klinischen Doppelblindstudie mit Zufallsauswahl ("randomized") und parallelen Versuchsgruppen wurde die Wirkung von Cilansetron auf nicht-obstipative IBS-Patienten beiderlei Geschlechts untersucht. Als nicht-obstipative Patienten wurden im Rahmen der Studie IBS-Patienten angesehen, deren Krankheitssymptome den "Rome Criteria" (s. o.) entsprachen und deren Stuhlbeschaffenheit und Stuhlhäufigkeit die folgenden Kriterien erfüllte:

- i) ≤ 25 % durch Obstipation beeinträchtigte IBS-Ereignisse.
- ii) Als nicht-obstipativ charakterisiert entsprechend den "Rome criteria" (s. o., Personen, welche nicht < 3 Darmbewegungen (= "bowel movements") pro Woche und/oder harte/klumpige Stuhlbeschaffenheit aufweisen).
- iii) ≤ 4 Tage (aufeinanderfolgend oder nicht aufeinanderfolgend) ohne Darmbewegung während einer zweiwöchigen Beobachtungsperiode (= "run-in period").
- iv) Durchschnittliche Stuhlbeschaffenheit ≥ 4 (entsprechend der "Bristol-Stuhlskala") während einer zweiwöchigen Beobachtungsperiode.

Ebenfalls wurden solche Patienten in die Studie einbezogen, sofern sie die Frage nach Schmerzen/Gefühl des Unwohlseins im Unterleib nur in ≤ 50 % der Fälle mit "Nein" beantworteten oder welche ihre Schmerzen/ihr Gefühl des Unwohlseins im Unterleib für < 2 mal während einer zweiwöchigen Beobachtungsperiode als "einschränkend" beurteilten.

Es wurde Cilansetron in Dosierungen von 1, 2, 8 und 16 mg eingesetzt. Wöchentlich wurden die Patienten auf "angemessene Linderung" (= Primärer Wirksamkeits-Parameter) ihrer IBS-Symptome hin überprüft (Bauchschmerzen wie Schmerzen im Abdomen, anomale Darmtätigkeit). Bauchschmerzen wie Schmerzen im Abdomen, Stuhlbeschaffenheit und Stuhlhäufigkeit wurden täglich von den Patienten bewertet (= Sekundäre Wirksamkeits-Parameter).

In einem vorläufigen Ergebnis der Doppelbindstudie wurden die Daten von insgesamt 454 Patienten (297 weibliche Patienten und 157 männliche Patienten) ausgewertet und in der nachfolgenden Tabelle aufgetragen. Entsprechend den der klinischen Doppelblindstudie zugrundeliegenden Kriterien wurden in den beiden Patienten-Untergruppen der männlichen IBS-Patienten und der weiblichen IBS-Patienten die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Erfolgsquoten betreffend die "angemessene Linderung" der IBS-Symptome festgestellt:

Tabelle

Erfolgsquote [%]	Cilansetron (mg TID)				
	Placebo	1	2	8	16
Männliche Patienten	30,0	51,3	63,0	56,3	58,6
Weibliche Patienten	41,8	69,6	60,3	56,9	61,4

Der "primäre Wirksamkeits-Parameter" entspricht der Erfolgsquote (= "responder rate") auf die den Patienten wöchentlich gestellte Frage, ob sie im Verlauf der jeweils vorangegangenen Woche eine "angemessene Linderung" ihrer IBS-

Symptome (Schmerzen/Gefühl des Unwohlseins im Unterleib; anomale Darmaktivitäten) erfahren hätten. Als "Erfolgsperson" (= "responder") wird ein Patient oder eine Patientin angesehen, welcher/welche wenigstens vier Wochen lang behandelt wurde und welcher/welche die ihm/ihr gestellte Frage ob eine "angemessene Linderung" seiner/ihrer IBS-Symptome eingetreten sei, wenigstens für die Hälfte seiner/ihrer Behandlungsperiode mit "Ja" beantwortet hat.

Nach dem Abschluß der Doppelblindstudie konnten die Daten von insgesamt 471 Patienten (308 weibliche Patienten und 163 männliche Patienten) ausgewertet werden. Die abschließenden Erfolgsquoten wurden zu 40 % für die Placebo-gruppe, 62 % für die Dosis 1 mg Cilansetron (TID), 53 % für die Dosis 2 mg Cilansetron (TID), 55 % für die Dosis 8 mg Cilansetron (TID) und 63 % für die Dosis 16 mg Cilansetron (TID) bestimmt. Die Erfolgsquoten waren bei der männlichen Patientengruppe und bei der weiblichen Patientengruppe sehr ähnlich. Die größten Unterschiede wurden bei der Dosierung 1 mg Cilansetron (TID) beobachtet.

Aus den vorstehend angegebenen Daten ist ersichtlich, daß die nicht-obstipativen IBS-Patienten beiderlei Geschlechts auf die Behandlung mit Cilansetron in allen untersuchten Dosierungen ansprechen.

Besonders überraschend ist die durch die vorgenannten Untersuchungsergebnisse belegte Wirksamkeit von Cilansetron bei der Behandlung nicht-obstipativer (= Diarrhoe-prädomanter) männlicher IBS-Patienten, da der Fachmann aus dem Inhalt der WO 99/17755 den Schluß ziehen mußte, Cilansetron sei - ebenso wie Alosetron - vorzugsweise nur zur Behandlung nicht-obstipativer weiblicher IBS-Patienten geeignet.

Vorbekannte 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten werden zur Behandlung von IBS üblicherweise zweimal täglich (= "BID-Dosierung") verabreicht. Als vorteilhafter zur Behandlung von

IBS-Patienten beiderlei Geschlechts erweist es sich jedoch, 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten statt dessen dreimal täglich, beispielsweise in Dosierungen von jeweils 1 mg bis 16 mg an IBS-Patienten beiderlei Geschlechts zu verabreichen (= "TID-Dosierung"). Besonders bevorzugt ist es, die dreimal tägliche Einnahme von 5HT₃-Antagonisten über den Tag zu verteilen und insbesondere nach den Hauptmahlzeiten (morgens, mittags und abends) zu verordnen. Beispiele für 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten, welche vorteilhafter in dreifach täglicher Dosierung verabreicht werden können, umfassen Alosetron, Azasetron, Dolasetron, Granisetron, Indisetron, Itasetron, Lerisetron, Ondansetron, Ramosetron, Tropisetron und (R)-Zacoprid. Als besonders vorteilhaft zur Behandlung von IBS-Patienten beiderlei Geschlechts erweist es sich, Cilansetron oder dessen pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und/oder Solvate dreimal täglich an die Patienten zu verabreichen, beispielsweise jeweils in Dosierungen zwischen 1 mg und 16 mg pro Verabreichung.

Als Heilmittel kann Cilansetron oder ein pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz von Cilansetron erfindungsgemäß zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in festen oder flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sein. Als Beispiele fester Präparate seien oral applizierbare Präparate wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver oder Granulate genannt oder auch Suppositorien. Diese Präparate können pharmazeutisch übliche anorganische und/oder organische Trägerstoffe, wie z. B. Talkum, Milchzucker oder Stärke neben pharmazeutisch üblichen Hilfsmitteln, beispielsweise Gleitmitteln oder Tablettensprengmitteln, enthalten. Flüssige Präparate wie Suspensionen oder Emulsionen von Cilansetron können die üblichen Verdünnungsmittel wie Wasser, Öle und/oder Suspensionsmittel wie Polyethylenglykole und dergleichen enthalten. Es können zusätzlich weitere Hilfsstoffe zugegeben werden wie z. B. Konservierungsmittel, Geschmackskorrigenzien und dergleichen.

Cilansetron oder ein pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz von Cilansetron kann mit den pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in an sich bekannter Weise gemischt und formuliert werden. Zur Herstellung fester Arzneiformen kann Cilansetron oder ein Säureadditionssalz beispielsweise mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen in üblicher Weise gemischt und naß oder trocken granuliert werden. Das Granulat oder Pulver kann direkt in Kapseln abgefüllt oder in üblicher Weise zu Tablettenkernen verpreßt werden. Diese können gewünschtenfalls in bekannter Weise dragiert werden.

Das folgende Beispiel soll die Herstellung von Cilansetron-Hydrochlorid enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen erläutern.

Beispiel 1: Tabletten

Zusammensetzung:

Cilansetron-Hydrochlorid-Monohydrat	4 Teile
Maisstärke	30 Teile
Lactose	70 Teile
Kollidon 25 ^R	5 Teile
Magnesiumstearat	2 Teile
Talkum	3 Teile

Gesamt: 114 Teile

Herstellungsvorschrift:

Der Wirkstoff wird mit Maisstärke und feinpulveriger Lactose in einem Mischer vermischt. Die entstandene Mischung wird mit einer 20%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25^R der Fa. BASF) in entmineralisiertem Wasser durchfeuchtet. Falls erforderlich, wird weiteres entmineralisiertes Wasser hinzugefügt. Das feuchte Granulat wird durch ein 2 mm-Sieb pas-

siert, bei 40 °C auf Horden getrocknet und anschließend durch ein 1 mm-Sieb (Frewitt-Maschine) passiert. Nach dem Vermischen des Granulates mit Magnesiumstearat und Talkum werden daraus Tabletten mit einem Gewicht von 114 mg gepreßt, so daß jede Tablette 4 mg Wirkstoff enthält.

Ebenso können andere, beispielsweise aus der EP 0 895 782 A2 bekannte pharmazeutische Zubereitungen von Cilansetron verwendet werden.

Patentansprüche

1. Verwendung von Cilansetron oder dessen pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen und/oder Solvaten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe des Reizdarmsyndroms (= IBS) bei nicht-obstipativen männlichen Patienten.
2. Verwendung nach Anspruch 1 von Cilansetron-Hydrochlorid.
3. Verwendung nach Anspruch 1 von Cilansetron-Hydrochlorid-Monohydrat.
4. Verwendung mindestens eines 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, für die Behandlung von Patienten beiderlei Geschlechts, welche am Reizdarmsyndrom (= IBS) leiden, durch dreimal tägliche Verabreichung der pharmazeutischen Zubereitung.
5. Verwendung nach Anspruch 4, worin mindestens ein 5HT₃-Rezeptor-Antagonist in einer Dosierung von 1 mg bis 16 mg eingesetzt wird.
6. Verwendung nach Anspruch 4, worin die dreimal tägliche Verabreichung jeweils nach den Hauptmahlzeiten morgens, mittags und abends erfolgt.
7. Verwendung nach Anspruch 4, wobei als 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten Alosetron, Azasetron, Dolasetron, Granisetron, Indisetron, Itasetron, Lerisetron, Ondansetron, Ramosetron, Tropisetron und/oder (R)-Zacoprid eingesetzt werden.
8. Verwendung nach Anspruch 4, wobei als 5HT₃-Rezeptor-Antagonist Cilansetron oder dessen pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und/oder Solvate eingesetzt werden.